

Síndrome de trombocitopenia provocada por heparina. Conceptos actuales de su fisiopatogenia y tratamiento

Manuel R Morales Polanco,* Pedro López-Velarde Badager,**
Enrique Gómez Morales,* Edgar Enrique Murillo Meza*

RESUMEN

El síndrome de trombocitopenia provocada por heparina se caracteriza por trombocitopenia, trombosis o ambos, entre otras manifestaciones; se relaciona con heparina estándar o de bajo peso molecular. Es más frecuente con la primera (promedio, 6.5%) que con heparina de bajo peso molecular (<1%) y se asocia con el origen de la heparina, tiempo de exposición a ésta, población estudiada y sexo del paciente. Sus manifestaciones clínicas son variadas y las más graves son las trombosis venosas o arteriales que pueden ser incapacitantes e inclusive mortales. La fisiopatogenia del síndrome se relaciona con la aparición de anticuerpos anti heparina- factor 4 plaquetario que activan plaquetas y células endoteliales, entre otras, y mediadores de la inflamación, todos responsables de eventos que culminan con la formación paradójica de trombos. El tratamiento requiere un diagnóstico clínico temprano e incluye suspensión de la heparina, su cambio a inhibidores directos de trombina como lepidurina y argatroban o del factor Xa como danaparoid o fondaparinux. La posible aparición del síndrome se debe tener presente siempre que se utilice heparina y por sus repercusiones tan graves es importante evitar su empleo indiscriminado y conocer sus manifestaciones indeseables, en particular el síndrome motivo de la presente revisión.

Palabras clave: Heparina, anticuerpos antiheparina, trombocitopenia, trombosis, trombocitopenia provocada por heparina.

INTRODUCCIÓN

La heparina funciona cuando se une a la antitrombina III e inactiva los factores IIa, IXa y Xa (este último, blanco de acción de la heparina de bajo peso molecular [HBPM]) con lo que interrumpen

ABSTRACT

Heparin-induced thrombocytopenia is a syndrome characterized by thrombocytopenia, thrombosis or both; it appears with standard heparin or low molecular weight heparin. The syndrome is more frequent with standard heparin (average 6.5%) than low molecular weight heparin (<1%). Heparin-induced thrombocytopenia depends on the source of origin of heparin, time of exposure, study population and gender. There are a variety of clinical manifestations, the most critical are venous or arterial thrombosis. The pathogenesis includes the formation of antibodies against heparin-platelet factor 4 complex, this activates platelets, endothelium, inflammatory cells and cytokines that cause paradoxical thromboses. Treatment is based on early diagnosis, heparin withdrawal, use of direct inhibitors of thrombin like lepidurin and argatroban, or factor Xa inhibitors as danaparoid or fondaparinux. Heparin-induced thrombocytopenia is a syndrome that always needs to be kept in mind whenever heparin is used; it's important to avoid the excessive use of heparin, and to identify in a timely fashion the manifestations of the syndrome to establish an effective diagnosis and treatment.

Key words: Heparin, antiheparin antibodies, thrombocytopenia, thrombosis, heparin-induced thrombocytopenia.

la formación de trombina y la coagulación. La heparina o heparinas se utilizan por la vía parenteral para la profilaxia de trombosis en pacientes inmobilizados por causas médicas o quirúrgicas,¹ el tratamiento de problemas trombóticos o tromboembólicos,^{2,3} mantener permeables líneas venosas o arteriales y catéteres centrales a corto o a largo plazo.⁴⁻⁶ También se administran a pacientes en los sistemas de circulación extracorporeal como en cirugías pulmonares o cardíacas y para cateterismos y hemodiálisis.⁷ Lo mencionado permite apreciar las numerosas condiciones y la cantidad de enfermos que se exponen y reexponen a la(s)

* Departamento de Hematología, Centro Médico ABC.

** Departamento de Cardiología, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 27/07/07. Aceptado: 10/08/07.

Correspondencia: Dr. Manuel R Morales Polanco
Sur 136 núm. 116, consultorio 103-104
Colonia las Américas, 01120 México, D.F.

heparina(s). En Estados Unidos de Norteamérica cada año se emplean casi un trillón de unidades, en 12 millones de pacientes.⁸

A pesar de su utilidad, también tienen inconvenientes. Uno de los más importantes es el provocar trombocitopenia,^{2,3,9} efecto cuya incidencia es mayor en pacientes con activación de la coagulación por cualquier causa, enfermedades inflamatorias, padecimientos autoinmunes o neoplasias malignas.¹⁰

La trombocitopenia provocada por heparina puede ser de dos tipos:

A) Idiosincrásica, no inmunológica o tipo I.

Aparece uno a dos días después de iniciar su empleo en 10 a 30% de los pacientes. De intensidad leve y sin efectos adversos, las plaquetas se normalizan poco después, aun cuando continúe su administración.¹¹

B) Trombocitopenia inmunológica o tipo II.

Ésta es menos frecuente que la tipo I (incidencia de 1-5%);^{3,9,10} su aparición depende de la formación de anticuerpos IgG provocados por la heparina, capaces de activar a las plaquetas y dañar a las células endoteliales, por lo que pueden originar complicaciones graves como la formación de trombosis venosas, arteriales, o ambas.^{2,3,12}

Esta complicación generalmente ocurre durante la aplicación de heparina, 5 a 12 días después de su inicio o antes si el paciente recibió heparina en los 100 días previos a su empleo (mediana, 10.5 horas después del reinicio [límites 2.1 a 18.1 horas]).¹³ También se ha informado la aparición o "reconocimiento" tardíos de trombocitopenia y trombosis, nueve a 40 días después de suspendida la aplicación de heparina, en promedio 13 días.⁹

En adultos y en niños,^{10,12} el síndrome de trombocitopenia provocada por heparina (TPH) se caracteriza por una o más de las siguientes condiciones: I) Disminución de plaquetas $< 150 \times 10^9/L$ o < 30 o 50% respecto a la cifra previa al empleo de heparina. II) Normalización de plaquetas al suspender la heparina (4-5 días más tarde) y, III) Instalación de trombosis. Algunos autores incluyen serología positiva para anticuerpos anti heparina-

factor 4 plaquetario (anti H-F4P),^{12,13} pero como su determinación toma varios días, por lo menos en nuestro medio, ello limita su utilidad. A pesar de la trombocitopenia, púrpura y hemorragia son infrecuentes¹³ y, paradójicamente, casi la tercera parte de los pacientes desarrollan trombosis extensas, de ubicación poco común y, hasta en el 30% de los casos, mortales.^{3,12,14} De ahí la importancia de su identificación oportuna.

El empleo de heparina en numerosas condiciones ha facilitado su uso con un exceso de confianza, haciendo de lado sus desventajas,^{2,6} lo que puede retrasar el diagnóstico de las complicaciones que es capaz de originar y en especial del síndrome de TPH, lo que aumenta de modo significativo la morbimortalidad de esta condición.⁹

FISIOPATOGENIA

¿Qué eventos originan la aparición del síndrome de TPH? La heparina es una molécula electronegativa que, una vez en la sangre y los tejidos, envuelve al factor 4 plaquetario (F4P). Esta es una proteína básica de los gránulos α de las plaquetas; con peso molecular de 32 kD; es una citocina con alta afinidad por la heparina¹⁵ con la que reacciona en base a cargas eléctricas^{10,16} y cuando las concentraciones de ambas son suficientes, forman complejos inmunogénicos (H-F4P) capaces de generar un grupo heterogéneo de anticuerpos anti H-F4P algunos funcionales, activadores de plaquetas y células endoteliales.^{11,16-18} Los anticuerpos se fijan al receptor IIA-Fc γ de las plaquetas, activándolas, y a las células endoteliales, lesionándolas, lo que inicia el síndrome de TPH.^{16,19}

Otras citocinas de la familia del F4P como la interleucina-8 (IL-8), el péptido 2 activador de los neutrófilos, la proteína 10 inducible por interferón γ , la proteína básica de las plaquetas y la β -tromboglobulina, también pueden formar complejos con la heparina y generar anticuerpos, algunos capaces de causar o contribuir al desarrollo del síndrome de TPH.¹⁶

Pero además, el F4P forma complejos con glucosaminoglicanos libres como el heparán sulfato endotelial y subendotelial y constituye neoépítopes que pueden estimular la formación de anti-

cuerpos anti H-F4P. Éstos pueden interactuar de manera específica con los receptores Fc de las plaquetas y células endoteliales y causar trombocitopenia, disfunción de células endoteliales y leucocitos mononucleares y provocar algunas manifestaciones secundarias.^{9,20,21} Una vez que ocurre lo anterior, al mismo tiempo se activan las proteínasas de la coagulación, tal vez por movilización intracelular de iones de Ca^{++} y otros sistemas y, desde las plaquetas, se liberan fragmentos que participan en la formación de trombos.²²

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de TPH es clínico y debe sospecharse con cualquiera de los cambios ya mencionados como requisitos para su identificación.

Tanto la heparina estándar (HE) como la heparina de bajo peso molecular (HBPM) se relacionan con la formación de anticuerpos anti H-F4P casi con la misma frecuencia, pero la prevalencia de trombocitopenia es mayor con la heparina estándar que con la de bajo peso molecular (HBPM) (5.2% *versus* 0.8%).^{11,23} El origen de la heparina también se relaciona con la frecuencia de TPH, pues la obtenida en bovinos a diferencia de la de origen porcino, da lugar a la formación de anticuerpos anti H-F4P con mayor frecuencia.²⁴ Diversas observaciones clínicas han establecido que existen factores predisponentes para la formación de trombos, algunos inherentes al paciente y otros propios de los estados patológicos subyacentes como son: exposición previa a la heparina, sepsis, neoplasias, inflamación, etcétera, que aumentan la generación de anticuerpos anti H-F4P y, sobre todo, su capacidad funcional.^{13,25} Se sabe que en cierto número de enfermos con TPH existe un estado trombofílico definido tanto por deficiencia de factores fibrinolíticos como por activación de procesos inflamatorios durante el tratamiento. Pero además, los anticuerpos anti H-F4P pueden retroalimentar su producción al generar citocinas y factores de crecimiento que participan en la génesis del síndrome de TPH gracias a la disfunción endotelial y activación de células mononu-

cleares ya mencionadas. Por el contrario, también se pueden liberar componentes antitrombóticos endógenos como el inhibidor del factor tisular, que contrarresta su actividad.

Generalmente, los anticuerpos anti H-F4P desaparecen en los primeros 100 días consecutivos a su formación^{13,26} y no siempre reaparecen al volver a exponer al enfermo a la heparina. En los pacientes con TPH, la caracterización de inmunoglobulinas mostró predominio de anticuerpos IgG anti H-F4P y, en individuos asintomáticos, aumentaron sobre todo los subtipos IgM o IgA. En estudios con HBPM con fines terapéuticos o profilácticos, se halló que la prevalencia de anticuerpos anti H-F4P era ligeramente menor que en pacientes tratados con HE^{10,27,28} y en la mayoría de los casos clínicos los anticuerpos no eran funcionales y eran IgM o IgA.

También se ha establecido, sin conocerse la razón, que la heparina estándar genera mayor cantidad de anticuerpos anti H-F4P en pacientes operados de la rodilla, que en los operados de la cadera. En pacientes con cáncer aumenta sobre todo el nivel de anticuerpos anti H-F4P funcionales, es decir IgG, en tanto que en enfermos con síndrome de antifosfolípidos, septicemia, artritis reumatoide, embarazo e hipertensión arterial prevalecen los anticuerpos IgM o IgA no funcionales, lo que confirma que aparte de la heparina, existen factores endógenos que facilitan la formación de anticuerpos anti H-F4P y su variedad funcional.¹⁰

Recientemente Untch y colaboradores estudiaron el tipo y función de los anticuerpos anti H-F4P en pacientes con sospecha de TPH; hallaron que el subtipo IgG es un activador importante de las plaquetas y que los anticuerpos IgM e IgA tenían un papel menor, aun en el síndrome con características catastróficas.²⁹ Es por eso que contar con una prueba que permita determinar fácilmente que existen anticuerpos anti H-F4P de la variedad IgG, sería muy útil para identificar a pacientes portadores del síndrome y en peligro de desarrollar trombosis,^{10,29,30} aceptando que los anticuerpos IgA e IgM no contribuyen de manera significativa a su evolución.³¹ De acuerdo con lo anterior, prevenir la formación de anticuerpos IgG anti H-F4P sería una opción terapéutica muy útil.

Las manifestaciones clínicas son variadas y pueden consistir en la aparición sólo de trombocitopenia, por lo general de poca intensidad (aproximadamente de $60 \times 10^9/L$), hasta cuadros trombóticos venosos o arteriales. Especialmente en pacientes que son objeto de cirugía ortopédica, la incidencia de esta complicación puede ser mayor y ocurrir hasta en 90% de los casos;²⁴ las trombosis pueden aparecer en 50% de los pacientes que desarrollan TPH en los 30 días consecutivos a la aparición de ésta. Los fenómenos trombóticos más graves son las trombosis venosas profundas y el tromboembolismo pulmonar que puede ser mortal, también pueden ocurrir trombosis de senos venosos cerebrales. Los cuadros arteriales suelen manifestarse como enfermedad isquémica cerebral, miocárdica o periférica en las extremidades en las cuales puede aparecer gangrena. Manifestaciones inusuales incluyen la hemorragia suprarrenal, cefalea y amnesia transitoria después de la aplicación de heparina.^{24,32-34}

Como ya se mencionó, la participación de factores endógenos es indudable en la aparición de las manifestaciones clínicas del síndrome. Su papel se comprendió mejor después de medir niveles de diferentes marcadores de inflamación como factor tisular y su inhibidor, inhibidor del activador del plasminógeno, interleucina-6, trombomodulina, factor de necrosis tumoral- α , moléculas de adhesión (P-, E-, y L-selectinas), F4P, tromboxano- β_2 y marcadores de la generación de trombina (complejo trombina-antitrombina y fragmento protrombínico 1+2). El encontrarlos aumentados permitió establecer que la fisiopatogenia del síndrome es multifactorial y en individuos tratados con HBPM no se demostró con la misma frecuencia e intensidad el aumento de citocinas ni marcadores de trombosis e inflamación, a pesar de que generaban cantidades comparables de anticuerpos anti H-F4P.¹⁰

La confirmación del síndrome por laboratorio incluye pruebas tales como: agregación de plaquetas normales en presencia de plasma del paciente; empleando las plaquetas del enfermo se cuenta con las pruebas de liberación de serotonina- C^{14} , agregación plaquetaria mediada por heparina y estudios inmunológicos que incluyen la determinación de anticuerpos anti H-F4P.²⁴

TRATAMIENTO

El tratamiento de la TPH requiere en primer término un alto grado de sospecha clínica, teniendo en cuenta que esta condición se puede presentar en cualquier paciente que recibe heparina de cualquier variedad, por cualquier vía y dosis y, sobre todo, en función del tiempo de administración y si ha ocurrido la exposición previa.

Una vez establecido el diagnóstico clínico de acuerdo con los criterios ya señalados, no es necesario esperar a la documentación de los anticuerpos responsables para iniciar el tratamiento, ya que la medida terapéutica más importante es la interrupción inmediata de la heparina. Con ello es de esperar que en el lapso de cuatro a cinco días las plaquetas vuelvan a su nivel normal, ceda su activación, la de las células endoteliales y los demás fenómenos involucrados en la fisiopatogenia del síndrome de TPH.

¿Qué más se puede ofrecer al paciente con TPH? Como se trata de individuos que por lo general requieren continuar alguna forma de inhibición de la coagulación, se recomienda el empleo de inhibidores directos de trombina como el argatrobán y la lepidurina o inhibidores del factor Xa como danaparoid o fondaparinux (este último disponible en México); también es posible recurrir a la administración cuidadosa de cumarínicos para evitar la disminución súbita del factor VII y de los anticoagulantes naturales dependientes de la vitamina K (proteínas C y S).²⁴ En caso de no disponer de ninguno de los productos antes mencionados, entonces se pueden utilizar infusiones de dextrán de alto peso molecular y antiagregantes plaquetarios. No se debe olvidar que es muy importante controlar las condiciones inherentes al paciente, las cuales, como ya se mencionó, son capaces de contribuir al desarrollo, agravamiento o persistencia del síndrome de TPH.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se revisan los conocimientos acerca de los aspectos clínicos del síndrome de TPH cuyo conocimiento es importante para establecer oportunamente su diagnóstico; se mencio-

nan cuáles condiciones clínicas facilitan su instalación y sobre todo, se hace referencia al avance de los conocimientos sobre su patogenia. De acuerdo con lo referido se puede establecer que se trata de un síndrome de tipo inmunológico y origen multifactorial, en el que juegan papel importante la variedad de heparina utilizada, la exposición previa a ésta y la situación clínica y condiciones del paciente que motivaron el empleo de heparina. Los avances en los conocimientos acerca de la fisiopatogenia de la TPH permiten establecer el tipo de anticuerpos que se pueden generar durante su evolución y, de esta manera, sus repercusiones. Con base en tales conocimientos, se mencionan las expectativas para el desarrollo de nuevas estrategias para su tratamiento o prevención como son el empleo cuidadoso de la heparina y disminuir o tratar los factores de riesgo relacionados con la aparición del síndrome de TPH. Es importante llamar la atención acerca del hecho de que, de acuerdo con lo mencionado, existe un campo de investigación muy amplio en relación con la manipulación inmunológica para inhibir la formación de los anticuerpos funcionales durante el empleo de heparina, teniendo presente que ésta, por sus numerosas ventajas, no dejará de utilizarse en el futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

- Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335-337.
- Warkentin TE, Kelton GJ. A 14 year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502-507.
- Nand S, Wong W, Yuen B, Yetter A, Schmulbach E, Gross Fisher S. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: Incidence, analysis of risks factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1997; 56: 12-16.
- Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998; 113: 161-171.
- Heeger PS, Backstrom JR. Heparin flushes and thrombocytopenia [letter]. *Ann Intern Med* 1986; 105: 143.
- Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335.
- Creager MA, Beckman JA. Assessment of arterial and venous thrombosis. In: Loscalzo J, Schafer A (eds). *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998. p. 491.
- Hirsh J, Warkentin TE, Saughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger Ch, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001; 119: 64S-94S.
- Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 210-215.
- Ahmad S, Iqbal O, Tobu M, Demir M. Immunobiology and pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis syndrome-An update. *Turk J Haematol* 2002; 19: 127-131.
- Fabris F, Ahmad S, Cella G, Jeske WP, Walenga JM, Fareed J. Pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. Clinical and diagnostic implications-a review. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1657-1666.
- Schmugge M, Risch L, Huber AR, Benn A, Fischer J. Heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis in pediatric intensive care patients. *Pediatrics* 1999; 103: 1-4.
- Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286-1292.
- Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. Towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1-7.
- Brandt E, Flad HD. Structure and function of platelet-derived cytokines of the Beta-thromboglobulin/interleukin 8 family. *Platelets* 1992; 3: 295-298.
- Amiral, Marfaing-Koka A, Poncz M, Meyer D. The biological basis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Platelets* 1998; 9: 77-82.
- Bock PE, Luscombe M, Marshall SE, Pepper DS, Holbrook JJ. The multiple complexes formed by the interaction of platelet factor IV with heparin. *Biochem J* 1980; 191: 769-776.
- Ahmad S, Walenga JM, Jeske WP, Cella G, Fareed J. Functional heterogeneity of antiheparin-platelet factor IV antibodies: Implications in the pathogenesis of HIT syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5 (suppl 1): 32 A.
- Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M, Meyer D. Platelet factor IV complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992; 68: 95-96.
- Warkentin TE, Soutar RI, Panju A, Ginsberg JS. Acute systemic reactions to IV bolus heparin therapy: Characterization and relationship to heparin-induced thrombocytopenia (Abstract). *Blood* 1992; 80 (suppl 1): 160a.
- Rosenzweig A. Endothelial progenitor cells. *N Engl J Med* 2003; 348: 581-582.
- Hughes M, Hayward CPM, Warkentin TE, Horsewood P, Cherneyko KA, Kelton JG. Morphological analysis of micro-particle generation in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 188-194.
- Walenga JM, Lewis BE, Hoppensteadt DA, Wood JJ, Ahmad S, Bakhos M. Management of heparin-induced thrombocytopenia and heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis syndrome. *Clin Appl Thromb Haemat* 1997; 3 (suppl 1): 53A.
- Girolami B, Girolami A. Heparin Induced Thrombocytopenia: A review. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 803-809.
- Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt DA, Jeske WP, Lietz H, Ahmad S, Callas D, Messmore HL, Haas S. Selectins in the HIT syndrome: Pathophysiologic role and therapeutic modulation. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (suppl 1): 37.
- Pötsch B, Klövekorn WP, Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2000; 343: 515.
- Breddin HKL, Hach-Wunderle V, Nakov R, Kakkar VV, for the CORTES Investigators. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembo-

- lism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 626-631.
28. Ahmad S, Lietz H, Daud AN. Upregulation of tissue factor pathway inhibitor by a low-molecular-weight heparin, clivarin, is associated with decreased prevalence of antiheparin-PF 4 antibodies: Diagnostic and therapeutic implications. *Int Angiol* 2001; 20 (suppl 1): 42A.
29. Untch B, Ahmad S, Jeske WP, Messmore HI, Hopenssteadt DA, Walenga JM, Lietz H, Fareed J. Prevalence, isotype and functionality of anti-heparin-platelet factor IV antibodies in patients treated with heparin and clinically suspected for heparin-induced thrombocytopenia: The pathogenic role of IgG. *Thromb Res* 2002; 105: 17.
30. Lindhoff-Last E, Gerdson F, Acherman H, Bauersacks R. Determination of heparin-platelet factor 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2001; 113: 886-889.
31. Amiral J, Wolf M, Fischer AM, Beyer-Neumann C, Vissar A, Meyer D. Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF 4 complexes with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996; 92: 954-959.
32. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502-507.
33. Arthur CK, Grant SJB, Murray WK, Isbister JP, Stiel JN, Lauer CS. Heparin associated acute adrenal insufficiency. *Aust NZ J Med* 1985; 15: 454-455.
34. Warkentin TE, Hirte HW, Anderson DR, Wilson WE, O'Connell GJ, Lo RC. Transient global amnesia associated with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1994; 97: 489-491.